

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

10-21841

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: USO DE URATO OXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O
PROFILAXIS DE TRASTORNOS O SECUELAS
INDIRECTAS DEL CORAZÓN CAUSADAS POR SUCESOS
ISQUÉMICOS O DE REPERFUSIÓN

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61P 9/10, C12N 9/06

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 24 FEB. 2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021841- -00000-0000

Fecha: 2010-02-24 14:22:29 Dep: 2020 DIR NUEVASCOR
 Tra: 11 PATENTEIYII Lvs: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 43



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
 75013 Paris
 FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550153

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2.693

④

INVENTOR (ES) (72)

WOLFGANG LINZ

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main
 ALEMANIA

MATTHIAS SCHAEFER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 65926 Frankfurt am Main
 ALEMANIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2008/006653

Fecha

20/08/2008

Publicación Internacional No.

WO 2009/030373 A1

Fecha

12/03/2009

⑥

Título (54)

USO DE URATO OXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DE
 TRASTORNOS O SECUELAS INDIRECTAS DEL CORAZON CAUSADAS
 POR SUCESOS ISQUÉMICOS O DE REPERFUSION

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61P 9/10, C12N 9/06

⑧

Prioridad

(35) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

EP

05/09/2007

07291072,2

US

20/12/2007

61/015,240

⑨

Comprobantes de pago Nos.

10-14,091

Fecha

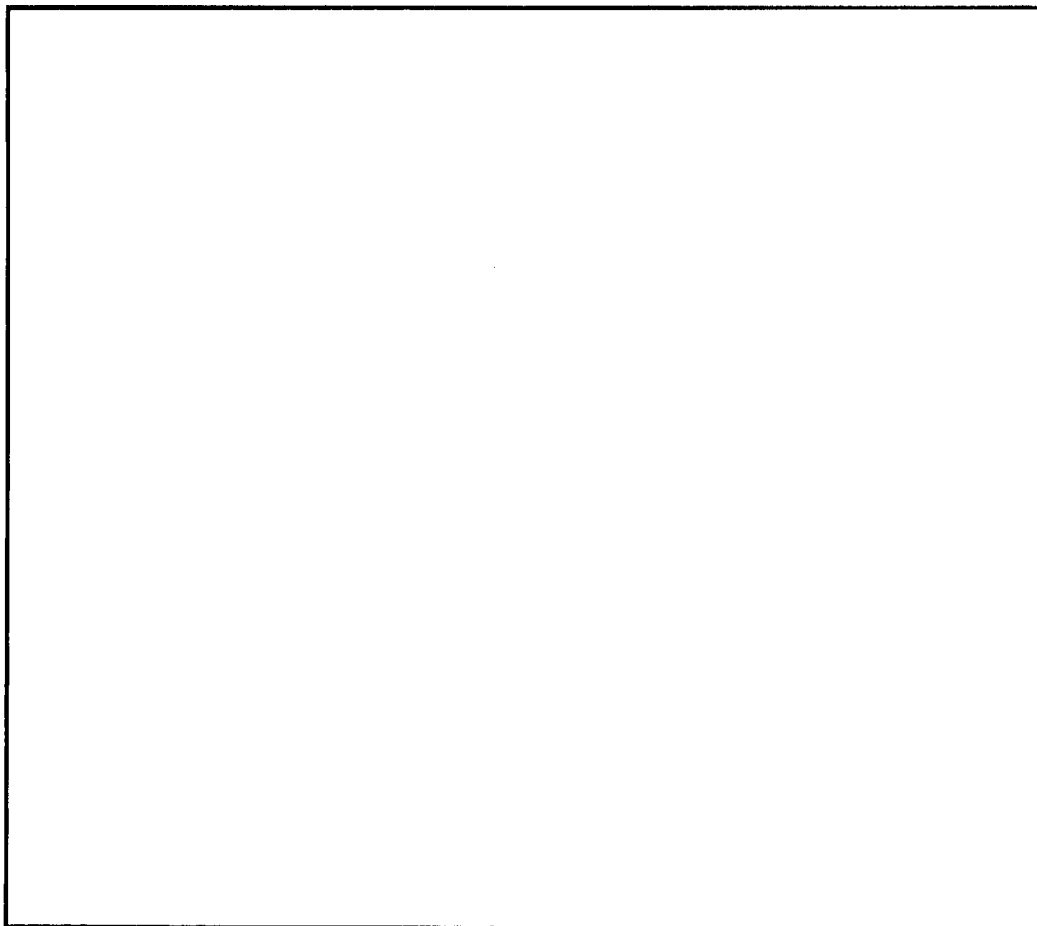
Febrero 22 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

24 FEB. 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021841- -00000-0000

Fecha: 2010-02-24 14:22:29 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,091
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325809514	22/02/2010	4,918,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned **SANOPI AVENTIS...**, acting on behalf of and representing of **...**, domiciled in **174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE**, hereby

appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in **Bogotá D.C., Republic of Colombia**, as our true and legal attorney with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial~~ ~~emblem and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, deciding, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MEPLIEF, Jociane, Director Patent Administration

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

22 FEB 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en **...** nombre(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en **Bogotá D.C., República de Colombia**, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicio, reclamos, u observaciones a cualquier acunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

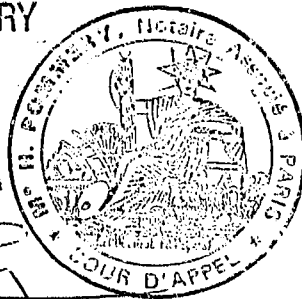
Firmado en Paris el **...** de **...**

Je soussigné **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de **Monsieur**

... apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document.



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maitre POMPERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS
8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER
10. Signature :

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
bre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

22 FEB 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

COMPANIES

SOCIEDADES

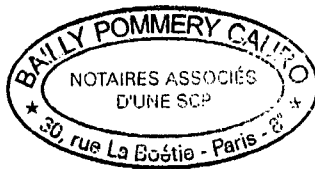
The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Administration of Hervé POMMERY that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in FRANCE in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



[Handwritten signature of Hervé POMMERY]

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de sa étude

Attesté

5. à PARIS

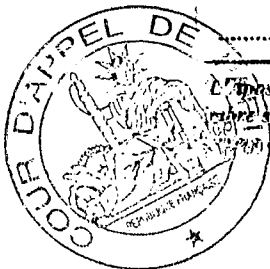
6. le 20/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact.

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

22 FEB 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISÉIS

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO
Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODEP. de SANOFI-AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París. 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Como Notario Veintiséis del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.
22 FEB 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISÉIS

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.E. 17.06 Minjusticia

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036

Edgar Pinco

CUYA FIRMA VAZCE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago poner que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

22 FEB 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 March 2009 (12.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/030373 A1

(51) International Patent Classification:
A61P 9/10 (2006.01) C12N 9/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/006858

(22) International Filing Date: 20 August 2008 (20.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07291072.2 5 September 2007 (05.09.2007) EP
61/015,240 20 December 2007 (20.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LINZ, Wolfgang** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Matthias** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **KUJATH, Eckard**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 301, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LE, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, PO, PS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: USE OF URATE OXIDASE FOR THE TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF DISORDERS OR INDIRECT SEQUELAE OF THE HEART CAUSED BY ISCHEMIC OR REPERFUSION EVENTS

(57) Abstract: The invention relates to the use of an urate oxidase, preferably recombinant urate oxidase, for example Rasburicase, for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events, for example during and after cardiac surgery like CABG (coronary artery bypass graft), PCI (percutaneous coronary intervention), transplantation, post myocardial infarction and for the treatment or prophylaxis of coronary artery disease or heart failure, for example congestive heart failure.



WO 2009/030373 A1

Description

Use of urate oxidase for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events

5

The invention relates to the use of urate oxidase, preferably recombinant urate oxidase, for example Rasburicase, for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events, for example during and after cardiac surgery like CABG (coronary artery bypass graft), PCI (percutaneous coronary intervention), transplantation, post myocardial infarction and for the treatment or prophylaxis of coronary artery disease or heart failure, for example congestive heart failure.

10

Uric acid is the end product of purine metabolism in birds, reptiles, primates and humans and is produced in the liver by oxidation of xanthine and hypoxanthine. In all other mammals, uric acid is further oxidized by the enzyme urate oxidase to allantoin. However, humans lack this enzyme. As uric acid has relatively poor water solubility, the increase in plasma levels of uric acid is known to be causative for several diseases such as gout. An acute elevation of uric acid leads to acute renal failure caused by the precipitation of crystals of uric acid in renal tubules (Ejaz A.A. et al., Clin. J. Am. Nephrol. (2007) 2:16-21).

15

20

Increase of uric acid production is caused in general in patients suffering from purine metabolism disorders such as hereditary hyperuricaemia. However, acute elevation of high levels of uric acid is also observed in any patient undergoing massive cell death such as during treatment of cancer with cytostatics. The latter is known to lead to the so-called tumor lysis syndrome where massive cell death leads to liberation of nucleic acids being rapidly catabolized into uric acid as the end product due to purine metabolism. In general massive death of cells is also observed in any pathophysiological situation of ischemia and reperfusion and therefore also during cardiac surgery like CABG (coronary artery bypass graft), PCI (percutaneous coronary

25

30

intervention), transplantation, post myocardial infarction, coronary artery disease or heart failure.

Beside the latter mentioned acute insults, increased plasma uric acid concentrations were recently found to be predictive also for mortality in congestive heart failure (Anker SD et al., *Circulation* (2003); 107:1991-1997). A causative correlation for this has been also discussed recently (Hare JM et al., *Circulation* (2003) 107:1951-1953).

Currently three different principles can be used in order to reduce pathophysiological elevated levels of uric acid. (i) Enhancement of renal excretion of uric acid, (ii) impairment of uric acid generation or (iii) conversion of uric acid into allantoin.

i) Benzbromaron

Treatment with Benzbromaron ((2-Ethyl-3-benzofuranyl)-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl) keton) enhances renal excretion of uric acid by targeting renal uric acid reabsorption.

The net effect under benzbromeron treatment is increased excretion of uric acid.

Treatment has to begin by subthreshold dosing since Benzbromarone itself can trigger the precipitation of uric acid in the kidney or urether.

ii) Allopurinol

Another approach targets the catabolism of purines into uric acid due to inhibition of xanthinoxidase, a key enzyme in purine metabolism: Allopurinol (4-hydroxypurinol), an analogue of xanthine, is an inhibitor of xanthinoxidase leading to decreased generation of uric acid. Treatment with Allopurinol is currently considered the standard pharmacological treatment for hyperuricemia-associated diseases such as gout.

During treatment with Allopurinol, instead of uric acid, the precursors xanthines accumulate and are mainly excreted via the kidney. Treatment with Allopurinol is preventive to avoid high uric acid levels but it is unsuitable in cases of already elevated uric acid levels and is moreover known to induce gout on its own. In case of prevention the tumor lysis syndrome during treatment of cancer, Allopurinol is given before cytotoxic treatment. Beside the application of allopurinol, management is directed to normalize metabolic abnormalities and preventing further renal damage.

iii) Urate oxidase

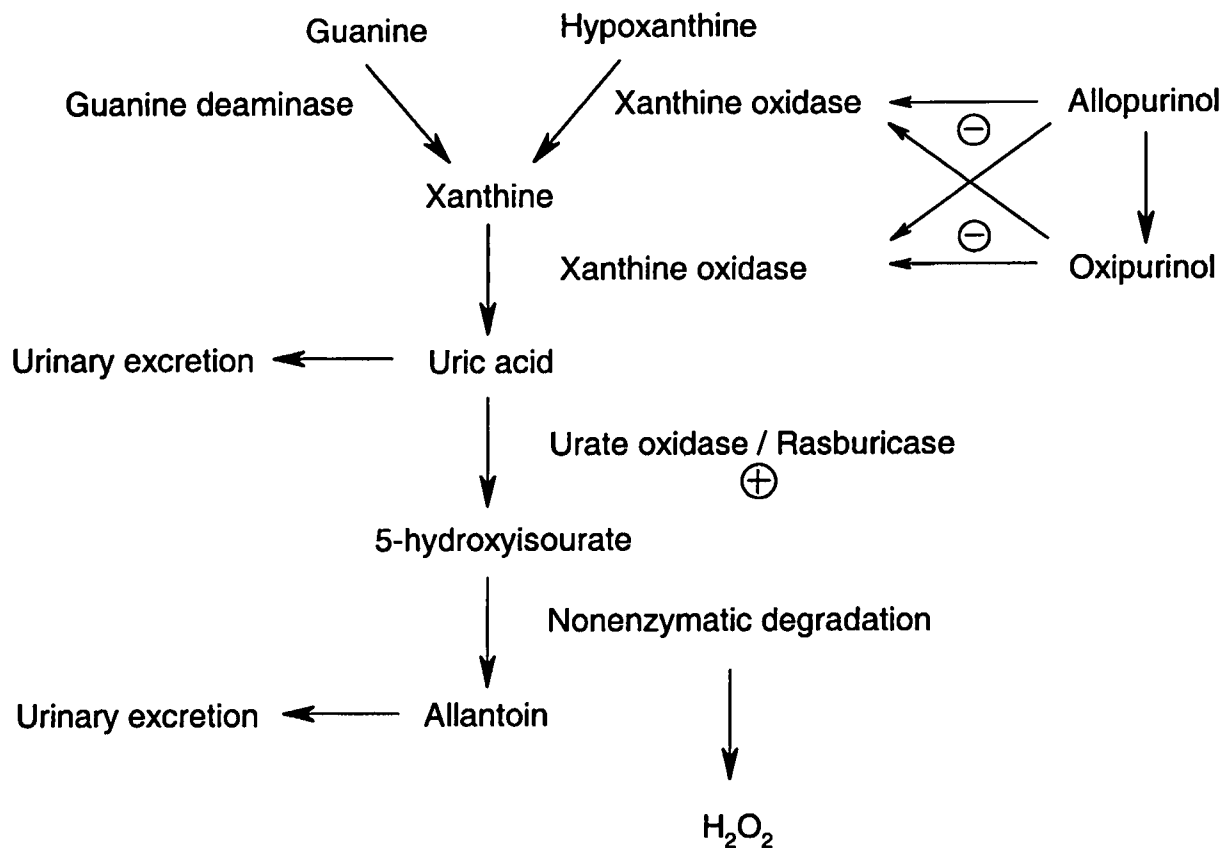
The mechanism of action of urate oxidase is different from Allopurinol. Urate oxidase (Uric acid oxidase, urate oxygen oxidoreductase, EC 1.7.3.3) catalyses the oxidation of uric acid to allantoin, a water-soluble product that is easily excreted by the kidney (scheme 1). The protein enzyme urate oxidase can, for example, be obtained from *Aspergillus flavus*.

The cDNA coding for this protein has been cloned and expressed in *Escherichia coli* (Legoux R. et al., J. Biol. Chem., 1992, 267, (12), 8565-8570), in *Aspergillus flavus* (Chevalet L. et al., Curr. Genet., 1992, 21, 447-453) and in *Saccharomyces cerevisiae* (Leplatois P. et al., Gene., 1992, 122, 139-145).

Recombinant urate oxidase is urate oxidase produced by genetically modified microorganisms and can, for example, be obtained from the above mentioned genetically modified strains of *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*.

Rasburicase is a recombinant urate oxidase enzyme produced from genetically modified strain of *Saccharomyces cerevisiae* cloned with cDNA from a strain of *Aspergillus flavus* (Oldfield V et al., Drugs (2006) 66 (4):529-545, Leplatois P. et al., Gene., 1992, 122, 139-145). Rasburicase is a tetrameric protein with identical subunits of a molecular mass of about 34 kDa each (Figure 1) - similar to the native *Aspergillus flavus* urate oxidase (Bayol A. et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 2002, 36, 21-31).

4



Scheme 1: Effects of urate oxidase, Rasburicase, Allopurinol and Oxipurinol (the active metabolite of Allopurinol) on purine catabolism. $\ominus$ indicates inhibition of xanthine oxidase by allopurinol and oxipurinol; $\oplus$ indicates metabolism of uric acid by

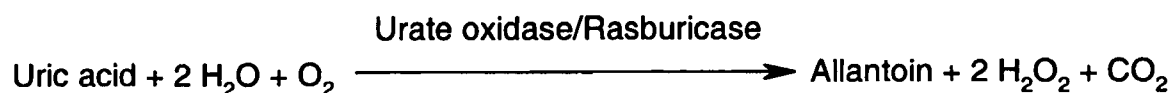
5 Rasburicase or Urate Oxidase

Due to its mode of action, instead of treatment with allopurinol, use of Rasburicase is now the preferred treatment in situations of acute and massively increased plasma uric acid levels in the context of prevention of tumor lysis syndrome.

10

An apparent disadvantage of urate oxidase treatment is the generation of a stoichiometrically equivalent amount of hydrogenperoxide (Scheme 2), which is according to current knowledge seen as a problem especially in regard of the intended use of urate oxidase in cardiovascular indications.

15



Scheme 2

H₂O₂ although not a radical itself, can easily be converted into hydroxyl radicals by Fenton reaction. Different species of endogenously generated oxygen radicals are termed as reactive oxygen species (ROS) comprising also other types such as hydroxyl radicals or superoxide anions which are easily converted. Those ROS can be generated by different cellular enzyme systems, for example by NADPH oxidase. In the past ROS were shown to be involved in many physiological and pathophysiological processes. Numerous studies revealed a detrimental role of ROS in regard to cardiovascular indications (Lo SK et al., Am. J. Physiol (1993) 264:L406-412; PMNs; Gasic AC et al., Circulation (1991) Nov; 84(5): 2154-2166; Bradley JR et al., Am. J. Pathol. (1995); 147(3): 627-641; Kevil CG et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. (2000) Jul; 279(1): C21-30; Zafari AM et al., Hypertension (1998) Sep; 32(3): 488-495; for an overview see Cai H, Cardiovascular Research (2005) 68:26-36).

Experiments have been carried out to test the urate oxidase Rasburicase in combination with uric acid for its expected adverse cardiac effects caused by the generated hydrogen peroxide. Surprisingly, the experiments have shown that the heart function is not significantly affected by high concentrations of Rasburicase alone or in combination with high concentrations of uric acid. Furthermore, the combination of Rasburicase and uric acid even improved heart function and the cardiodynamics when the combination is present prior and during ischemia and reperfusion.

Therefore, the invention relates to the use of an urate oxidase, preferably recombinant urate oxidase, for example Rasburicase, for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events, for example during and after cardiac surgery like CABG (coronary artery bypass graft), PCI (percutaneous coronary intervention), transplantation, post myocardial infarction and for the treatment or prophylaxis of coronary artery disease or heart failure, for example congestive heart failure.

In another embodiment additional treatment with a scavenger for H₂O₂ is preferred, for example vitamins A, C or E, Trolox, Oligomere Proanthocyanidine, Gluthation, L-N-

Acetylcystein, Ebselen, Lycopin, Flavonoid, Catechin und Anthocyan, more preferably L-ascorbic acid.

5 Pharmaceutical formulations comprise, as an active constituent, an effective dose of Rasburicase in addition to customary, pharmaceutically unobjectionable carriers and assistants and optionally also one or more other active pharmacological ingredients, for example ascorbic acid. The pharmaceutical formulations contain normally from 0.1 to 90% by weight of Rasburicase.

10 The pharmaceutical formulations can be produced in a manner known per se. To this end, the active ingredients and/or their physiologically compatible salts, together with one or more solid or liquid pharmaceutical carriers and/or assistants, are converted to a suitable administration form or dosage form, which can then be used as a medicament in human medicine.

15 Medicaments which comprise Rasburicase can be administered, for example, parenterally, intravenously, rectally, nasally, by inhalation or topically, the preferred administration depending on the particular case.

20 The excipients which are suitable for the desired pharmaceutical formulation are familiar to those skilled in the art on the basis of their expert knowledge. In addition to solvents, gel formers, suppository bases, tablet excipients and other active ingredient carriers, it is possible to use, for example, antioxidants, dispersants, emulsifiers, antifoams, flavorings, preservatives, solubilizers, agents for achieving a depot effect, 25 buffer substances or colorings.

For subcutaneous, intramuscular or intravenous administration, the active compounds used, if desired with the substances customary for this purpose, such as solubilizers, emulsifiers or further excipients, are converted to solution, suspension or emulsion. 30 Examples of useful solvents are: water, physiological saline or alcohols, for example ethanol, propanol, glycerol, and additionally also sugar solutions such as glucose or mannitol solutions, or else a mixture of the different solvents mentioned.

Examples of suitable pharmaceutical formulations for administration in the form of aerosols or sprays are solutions, suspensions, emulsions or vesicular and micellar medicament forms of the active ingredients or their physiologically compatible salts in water or in a pharmaceutically unobjectionable water-miscible or oily solvent, or a mixture of such solvents. Also suitable for administration in the form of aerosols or sprays, for example for nasal administration, are powders of the active ingredients or their physiologically compatible salts. If required, all formulations may also comprise other pharmaceutical excipients such as isotoning additives, surfactants, emulsifiers and stabilizers, and also a propellant gas. The formulations mentioned may additionally be in the form of freeze-dried products.

The dosage of Rasburicase to be administered in accordance with the invention depends upon the individual case and, for optimal action, should be adjusted to the circumstances of the individual case as usual. For instance, it depends of course upon the frequency of administration and upon the potency and duration of action of the compounds used in each case for treatment or prophylaxis, but also upon the nature and severity of the disease to be treated, and also on the gender, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, and upon whether acute or chronic treatment or prophylaxis is being practiced.

The dosage of Rasburicase may typically vary within the range from 1 mg to 1 g per day and per person (at body weight about 75 kg), preferably from 5 to 750 mg per day and person, for example from 100 to 150 mg per day and person. However, higher doses may also be appropriate. The daily dose of the active ingredients may be administered all at once or it may be divided between a plurality of, for example 2, 3 or 4, administrations.

Experimental part

List of abbreviations

Asc.A	Ascorbic acid
kDa	Kilo Dalton

n	Number of animals
P	Pressure
Rasb	Rasburicase
Reperf.	Reperfusion
5 UA	Uric acid

Examples of pharmaceutical preparations

Example A: Aqueous solution for intravenous administration

- 10 To prepare 10 ml of solution comprising 50 μ g of active compound per ml, 0,5 mg Rasburicase were dissolved in 10 ml of isotonic (0.9%) sodium chloride solution.

Experiments on isolated working rat hearts

- 15 As biological materials the isolated hearts of male Wistar rats were used which were purchased from our Laboratory Animal Science and Welfare (LASW). The heart function (coronary flow and contractility) was investigated on the "Isolated Working Heart" model as previously described (Itter G et al., Laboratory Animals (2005) 39; 178-193).The hearts were first perfused according to Langendorff's method with an
- 20 oxygenated (95% O₂, 5% CO₂) noncirculating Krebs-Henseleit solution of the following compositions (mmol/L): NaCl, 118; KCl, 4.7; CaCl₂, 2.5; MgSO₄, 1.6; NaHCO₃, 24.9; KH₂PO₄, 1.2; glucose, 5.5; Na-pyruvate, 2.0. A catheter placed into the pulmonary artery drained the coronary effluent perfusate that was collected for determination of coronary flow and venous P_{O₂} measurements. The left atrium was cannulated by an
- 25 incision of the left auricle. After a 15-minute equilibration period at a fixed perfusion pressure of 60 mmHg, the heart was switched into the working mode at a fixed filling pressure of 11 mmHg. Coronary flow (CF) and pressure signals (dP/dt_{max}) were sampled at 500 Hz, averaged every 2 seconds.

- 30 Effects on coronary flow and contractility of the heart:

High Rasburicase concentrations were tested in combination with different uric acid concentrations on isolated working rat hearts for their possible adverse cardiac effects caused by the generated hydrogenperoxide (H_2O_2).

- 5 Table 1 shows that concentrations higher than $100 \mu M H_2O_2$ strongly reduced coronary flow and contractility.

Table 1: Effect of increasing H_2O_2 concentrations on coronary flow (CF) and contractility (dP/dt_{max}) in isolated rat hearts; $n = 4$, $*p < 0.05$ vs basal value

10

	Basal Value	H_2O_2 $10 \mu M$	H_2O_2 $30 \mu M$	H_2O_2 $100 \mu M$	H_2O_2 $200 \mu M$	Buffer
CF (mL/min)	$14,07 \pm 0,33$	$13,89 \pm 0,55$	$15,21 \pm 1$	$15,7 \pm 1,3$	$10,42 \pm 0,3^*$	$14,43 \pm 0,96$
dP/dt_{max} (mmHg/s)	4646 ± 178	4774 ± 185	4469 ± 167	4573 ± 268	$1698 \pm 69^*$	$2493 \pm 182^*$

Increasing Rasburicase concentrations ($0.5, 1.5, 5, 15, 50 \mu g/mL$) induced only a slight (not significant) decrease in coronary flow and contractility, which was not influenced in the presence of uric acid ($6 mg/L$) (Tab. 2). Similar effects were observed when high
 15 Rasburicase ($50 \mu g/mL$) was perfused with higher concentrations of uric acid ($6-30 mg/L$) (Tab. 3).

Table 2: Effect of increasing Rasburicase concentrations with and without Uric Acid (UA $6 mg/L$) on coronary flow (CF) and contractility (dP/dt_{max}) in isolated rat hearts;
 20 $n=6-7/Group$

	Basal Value	Rasb $0,5 \mu g/mL$	Rasb $1,5 \mu g/mL$	Rasb $5 \mu g/mL$	Rasb $15 \mu g/mL$	Rasb $50 \mu g/mL$
CF (mL/min) without	$14,39 \pm 0,89$	$14,09 \pm 0,86$	$13,69 \pm 0,89$	$13,59 \pm 1,02$	$13,11 \pm 0,99$	$12,27 \pm 1,16$

UA						
CF (mL/min) with UA	15,86 ±0,79	15,7±0,7	15,4±0,74	15,05±0,68	14,62±0,76	13,3±0,81
dP/dt _{max} (mmHg/s) without UA	4397 ± 259	4311 ± 260	4271 ± 341	4144 ± 267	4146 ± 316	3917±252
dP/dt _{max} (mmHg/s) with UA	4534 ± 158	4657 ± 215	4538 ± 234	4491 ± 291	4381± 292	4200±348

Table 3: Effect of increasing Uric Acid and high Rasburicase (Rasb 50 μ g/mL) concentrations on coronary flow (CF) and contractility (dP/dt_{max}) in isolated rat hearts; n=4-5/Group

5

	Basal Value	Uric Acid 6 mg/L	Uric Acid 6 mg/L + high Rasb	Uric Acid 15 mg/L + high Rasb	Uric Acid 30 mg/L + high Rasb	Buffer
CF (mL/min) Control	12,86 ±1,56	12,86±1,47	13,23±1,61	12,27±1,54	13,34±1,56	13,47±1,32
CF (mL/min) with UA	13,32 ±0,99	13,51±1,02	12,57±1	12,35±1,31	11,06±1,22	10,58±1,2
dP/dt _{max} (mmHg/s) Control	3550 ± 447	3599 ± 524	3745 ± 581	3845 ± 570	3897 ± 455	4100±390
dP/dt _{max} (mmHg/s) with UA	3780 ± 213	3867 ± 327	3821 ± 347	3982 ± 341	3610± 241	3671±252

Effects on coronary flow and contractility of the heart with global ischemia and reperfusion:

5 High Rasburicase (50 $\mu\text{g/mL}$) in combination with high uric acid concentrations (15 or 30 mg/L), concentration-dependently improved the recovery after ischemia/reperfusion (Tab. 4, 5).

Table 4: Effect of high Rasburicase (Rasb 50 $\mu\text{g/mL}$) and Uric Acid (UA 15 mg/L) concentrations on coronary flow (CF) and contractility ($\text{dP/dt}_{\text{max}}$) in isolated rat hearts with global ischemia and reperfusion; $n=5/\text{Group}$; $*p<0.05$ vs Control

10

	5 min before ischemia	1 min before ischemia	Global Ischemia	Reperf. 5 min after Ischemia	Reperf. 10 min after Ischemia	Reperf. 15 min after Ischemia
CF (mL/min) Control with UA	13,28 $\pm 0,7$	12,82 $\pm 0,75$	0,38 $\pm 0,06$	4,47 $\pm 1,69$	4,71 $\pm 1,86$	4,73 $\pm 1,85$
CF (mL/min) with UA + Rasb	14,55 $\pm 0,7$	14,59 $\pm 0,75$	0,38 $\pm 0,01$	9,76 $\pm 2,4$ *	8,24 $\pm 2,95$	7,94 $\pm 2,83$
$\text{dP/dt}_{\text{max}}$ (mmHg/s) Control with UA	3600 ± 250	3608 ± 318	61 ± 1	1057 ± 496	1284 ± 667	1403 ± 736
$\text{dP/dt}_{\text{max}}$ (mmHg/s) with UA + Rasb	4000 ± 270	4074 ± 277	61 ± 1	2987 ± 687 *	2056 ± 672	2110 ± 774

Table 5: Effect of high Rasburicase (Rasb 50 μ g/mL) and Uric Acid (UA 30 mg/L) concentrations on coronary flow (CF) and contractility (dP/dt_{max}) in isolated rat hearts with global ischemia and reperfusion; n=5/Group; *p<0.05 vs Control

	5 min before ischemia	1 min before ischemia	Global Ischemia	Reperf. 5 min after Ischemia	Reperf. 10 min after Ischemia	Reperf. 15 min after Ischemia
CF (mL/min) Control with UA	13,33 $\pm 0,7$	13,11 $\pm 0,88$	0,31 $\pm 0,02$	8,34 $\pm 1,88$	9,16 $\pm 1,29$	9,25 $\pm 0,63$
CF (mL/min) with UA + Rasb	15,14 $\pm 0,8$	15,21 $\pm 1,06$	0,39 $\pm 0,02$	12,89 $\pm 2,2^*$	12,9 $\pm 1,35^*$	12,44 $\pm 1,1^*$
dP/dt_{max} (mmHg/s) Control with UA	4020 ± 350	4017 ± 437	59 ± 2	2224 ± 418	2898 ± 314	3192 ± 273
dP/dt_{max} (mmHg/s) with UA + Rasb	4090 ± 339	4115 ± 328	61 ± 3	3759 $\pm 587^*$	3300 ± 75	3373 ± 52

5

Addition of ascorbic acid (1 mM) led to a normalization of coronary flow and a further improvement on contractility after ischemia/reperfusion (Tab. 6).

Table 6: Effect of high Rasburicase (Rasb 50 μ g/mL), Uric Acid (UA 30 mg/L) and Ascorbic Acid (Asc.A. 1 mM) concentrations on coronary flow (CF) and contractility (dP/dt_{max}) in isolated rat hearts with global ischemia and reperfusion; n=6/Group; *p<0.05 vs Control

10

	5 min before ischemia	1 min before ischemia	Global Ischemia	Reperf. 5 min after Ischemia	Reperf 10 min after Ischemia	Reperf. 15 min after Ischemia
CF (mL/min) Control with UA + Rasb	13,84 ±0,88	13,32 ±0,52	0,21 ±0,02	12,85±2,78	14,87±0,59	13,48±0,57
CF (mL/min) with UA + Rasb +Asc.A.	14,34 ±0,98	14,23 ±1,1	0,35 ±0,02	15±1,66	13,91±1,7	12,64±1,6
dP/dt _{max} (mmHg/s) Control with UA + Rasb	4813 ± 300	4849 ± 314	61 ± 2	2624± 625	3730 ± 156	4160±255
dP/dt _{max} (mmHg/s) Control with UA Rasb + Asc. A.	4574 ± 312	4437 ± 297	58 ± 2	3862±379*	3976± 268	4002±274

As shown above heart function was not significantly affected by high concentrations of Rasburicase alone or in combination with high concentrations of uric acid.

Suprisingly, the use of Rasburicase in the presence of uric acid even improved heart function when present prior and during ischemia/reperfusion.

Claims

1. The use of urate oxidase for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events.
5
2. The use of urate oxidase according to claim 1 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of heart failure.
- 10 3. The use of urate oxidase according to claims 1 or 2 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of congestive heart failure.
- 15 4. The use of urate oxidase according to claim 1 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events during and after cardiac surgery.
- 20 5. The use of urate oxidase according to claim 1 or 4 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders or indirect sequelae of the heart caused by ischemic or reperfusion events during and after coronary artery bypass graft, percutaneous coronary intervention or transplantation.
- 25 6. The use of urate oxidase according to claim 1 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of myocardial infarction.
7. The use according to claims 1 to 6, wherein urate oxidase is a recombinant urate oxidase.
25
8. The use according to claims 1 to 7, wherein urate oxidase is Rasburicase.
- 30 9. The use according to claims 1 to 8 together with a H₂O₂ scavenger.
10. The use according to claim 9 wherein the H₂O₂ scavenger is ascorbic acid.

Figure 1:

	CH ₃ - CO-SerAla Val Lys Ala Ala Arg Tyr Gly Lys Asp Asn Val Arg Val	15
	Tyr Lys Val His Lys Asp Glu Lys Thr Gly Val Gln Thr Val Tyr	30
5	Glu Met Thr Val Cys Val Leu Leu GluGly Glu Ile Glu Thr Ser	45
	Tyr Thr Lys Ala Asp Asn Ser Val Ile Val Ala Thr AspSer Ile	60
	Lys Asn Thr Ile Tyr Ile Thr Ala Lys Gln Asn Pro Val Thr Pro	75
	Pro GluLeu PheGly Ser Ile Leu Gly Thr His Phe Ile Glu Lys	90
	Tyr AsnHis Ile His Ala Ala His Val Asn Ile Val CysHis Arg	105
10	Trp Thr Arg Met Asp Ile AspGly Lys ProHis Pro His Ser Phe	120
	Ile Arg Asp Ser Glu Glu Lys Arg Asn Val Gln Val Asp ValVal	135
	Glu Gly Lys Gly Ile Asp Ile Lys Ser Ser Leu Ser Gly Leu Thr	150
	Val Leu LysSer Thr Asn Ser Gln PheTrp Gly PheLeu Arg Asp	165
	Glu Tyr Thr Thr Leu Lys Glu Thr Trp Asp Arg Ile Leu Ser Thr	180
15	AspVal AspAla Thr Trp Gln Trp Lys Asn PheSer Gly Leu Gln	195
	Glu Val Arg Ser His Val Pro Lys PheAspAla Thr Trp Ala Thr	210
	Ala Arg Glu Val Thr Leu Lys Thr PheAla Glu Asp Asn Ser Ala	225
	Ser Val Gln Ala Thr Met Tyr Lys Met Ala Glu Gln Ile Leu Ala	240
	Arg Gln Gln Leu Ile Glu Thr Val Glu Tyr Ser Leu Pro Asn Lys	255
20	His Tyr PheGlu Ile AspLeu Ser Trp His Lys Gly Leu Gln Asn	270
	Thr Gly Lys AsnAla Glu Val Phe AlaPro Gln Ser AspPro Asn	285
	Gly Leu Ile Lys Cys Thr Val Gly Arg Ser Ser Leu Lys Ser Lys	300
	Leu	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/006858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P9/10 C12N9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/00210 A (MERCK & CO INC [US]; UNIV WASHINGTON [US]; KIVLIGHN SALAH [US]; JOHNSO) 3 January 2002 (2002-01-03) page 8, line 5 - line 8 claims 3,5,9	1-6
X	WO 2005/077042 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC [US]; ROSEN CRAIG A [US]; HASELTINE WILLIAM) 25 August 2005 (2005-08-25) page 13; table 1 page 103, paragraph 704 - page 104, paragraph 717 ----- -/-	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2008

Date of mailing of the international search report

19/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5016 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Garabatos-Perera, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/006858

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WATANABE S ET AL: "Reducing uric acid as a means to prevent cardiovascular and renal disease" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2002 UNITED KINGDOM, vol. 12, no. 2, 2002, pages 193-199, XP002463234 ISSN: 1354-3776 page 196, left-hand column, paragraph 4	7,8
Y	WO 2004/026118 A (OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVER [US]; NEUWELT EDWARD A [US]; MULDOON LE) 1 April 2004 (2004-04-01) page 1, line 13 - line 15 claims 1,4	9
Y	US 2005/232902 A1 (KOFIDIS THEODOROS [DE]) 20 October 2005 (2005-10-20) abstract	9,10
Y	US 5 114 972 A (OHNISHI TSUYOSHI [US]) 19 May 1992 (1992-05-19) column 1, line 8 - line 20	9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/006858

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200210	A	03-01-2002	AU 6873401 A CA 2413201 A1 EP 1317258 A2 JP 2004517804 T	08-01-2002 03-01-2002 11-06-2003 17-06-2004
WO 2005077042	A	25-08-2005	AU 2005211725 A1 BR PI0507026 A CA 2554089 A1 EP 1729795 A2 JP 2007522806 T	25-08-2005 17-04-2007 25-08-2005 13-12-2006 16-08-2007
WO 2004026118	A	01-04-2004	AU 2003275160 A1	08-04-2004
US 2005232902	A1	20-10-2005	NONE	
US 5114972	A	19-05-1992	NONE	

Uso de urato oxidasa para el tratamiento o profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón causadas por sucesos isquémicos o de reperfusión

La invención se refiere al uso de urato oxidasa, de preferencia urato oxidasa recombinante, por ejemplo rasburicasa, para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón causadas por sucesos isquémicos o de reperfusión, por ejemplo durante y después de cirugía cardíaca tal como CABG (bypass coronario arterial por injerto - siglas en inglés), PCI (intervención coronaria percutánea - siglas en inglés), trasplantes, post-infarto de miocardio y para el tratamiento o profilaxis de enfermedad arterial coronaria o fallo cardíaco, por ejemplo fallo cardíaco congestivo.

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de purina en aves, reptiles, primates y seres humanos y se produce en el hígado mediante oxidación de xantina e hipoxantina. En todos los demás mamíferos, el ácido úrico se oxida adicionalmente por parte de la enzima urato oxidasa en alantoína. Sin embargo, los seres humanos carecen de esta enzima. Dado que el ácido úrico tiene una deficiente solubilidad en agua, se sabe que el aumento en los niveles de plasma es el causante de varias enfermedades tal como la gota. Un aumento agudo de ácido úrico conduce a un fallo renal agudo causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en túbulos renales (Ejaz A.A. et al., Clin. J. Am. Nephrol. (2007) 2:16-21).

El incremento en la producción de ácido úrico es causado, en general, en pacientes que padecen trastornos en el metabolismo de purina tal como hiperuricemia hereditaria. Sin embargo, un aumento agudo de altos niveles de ácido úrico se observa también en cualquier paciente que sufra una muerte masiva de las células, tal como durante el tratamiento de cáncer con agentes citostáticos. Se sabe que esto último conduce al denominado síndrome de la lisis del tumor, en que la muerte masiva de células conduce a la liberación de ácidos nucleicos que son rápidamente catabolizados en ácido úrico como producto final debido al metabolismo de la purina. En general, una muerte masiva de células se observa también en cualquier situación patofisiológica de isquemia y reperfusión y, por lo tanto, también durante una cirugía cardíaca tal como CABG (bypass coronario arterial por injerto), PCI (intervención coronaria percutánea), trasplantes, post-infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria o fallo cardíaco.

Junto a los sucesos agudos mencionados en último lugar, recientemente se encontró que concentraciones incrementadas de ácido úrico en el plasma eran predictivas también de la mortalidad en fallo cardíaco congestivo (Anker SD et al., Circulation (2003); 107: 1991-1997). También se ha discutido recientemente una correlación causativa de esto (Hare JM et al., Circulation (2003) 107:1951-1953).

Actualmente se pueden utilizar tres principios diferentes con el fin de reducir los elevados niveles patofisiológicos de ácido úrico. (i) Refuerzo de la excreción renal de ácido úrico, (ii) deterioro de la generación de ácido úrico o (iii) conversión de ácido úrico en alantoína.

5

i) Benzbromarona

El tratamiento con benzbromarona ((2-etil-3-benzofuranil)-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)etona) refuerza la excreción renal de ácido úrico fijando como objetivo la reabsorción renal de ácido úrico. El efecto neto bajo tratamiento con benzbromarona es la excreción incrementada de ácido úrico. El tratamiento ha de comenzar mediante dosificación por debajo del umbral, ya que la propia benzbromarona puede disparar la precipitación de ácido úrico en el riñón o uréter.

10

ii) Alopurinol

Otro enfoque fija como objetivo el catabolismo de purinas en ácido úrico debido a la inhibición de xantinoxidasa, una enzima clave en el metabolismo de purina: Alopurinol (4-hidroxipurinol), un análogo de xantina, es un inhibidor de xantinoxidasa que conduce a una generación disminuida de ácido úrico. Actualmente, se considera que el tratamiento con alopurinol es el tratamiento farmacológico estándar de enfermedades asociadas con hiperuricemia, tal como la gota. Durante el tratamiento con alopurinol, en lugar de ácido úrico, las xantinas precursoras se acumulan y se excretan principalmente a través de los riñones. El tratamiento con alopurinol es preventivo para evitar altos niveles de ácido úrico, pero es inadecuado en los casos de niveles de ácido úrico ya elevados y, además, se sabe que produce gota por sí mismo. En el caso de la prevención del síndrome de la lisis del tumor durante el tratamiento de cáncer, el alopurinol se administra antes del tratamiento citotóxico. Junto a la aplicación de alopurinol, la administración se dirige a normalizar anomalías metabólicas y prevenir una lesión renal adicional.

20

25

iii) Urato oxidasa

El mecanismo de acción de la urato oxidasa es diferente de alopurinol. La urato oxidasa (ácido úrico oxidasa, urato oxígeno oxidorreductasa, EC 1.7.3.3) cataliza la oxidación de ácido úrico en alantoína, un producto soluble en agua que se excreta fácilmente por parte de los riñones (esquema 1). La enzima proteína urato oxidasa se puede obtener, por ejemplo, de *Aspergillus flavus*.

30

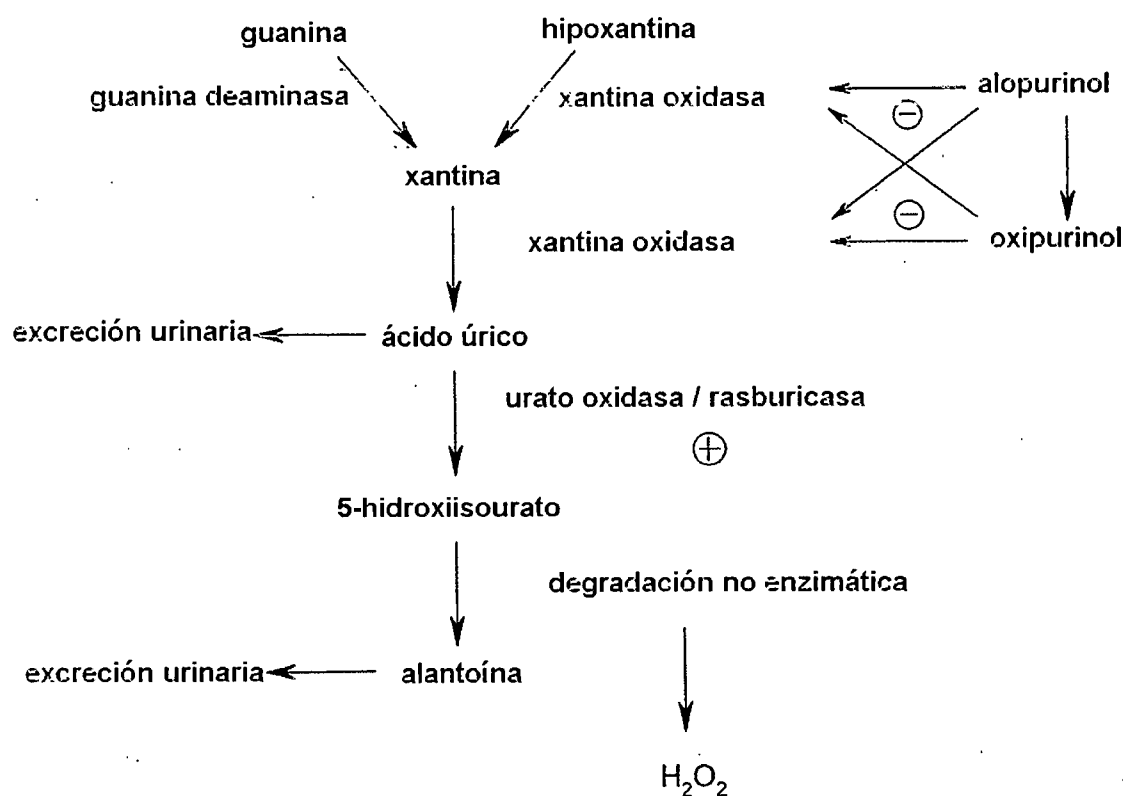
35

El ADN que codifica esta proteína ha sido clonado y expresado en *Escherichia coli* (Legoux R. et al., J. Biol. Chem., 1992, 267, (12), 8565-8570), en *Aspergillus flavus*

(Chevalet L. et al., Curr. Genet., 1992, 21, 447-453) y en *Saccharomyces cerevisiae* (Leplatois P. et al., Gene., 1992, 122, 139-145).

Urato oxidasa recombinante es urato oxidasa producida por microorganismos genéticamente modificados y puede obtenerse, por ejemplo, de las cepas a partir de las cepas de *Escherichia coli* y *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificadas, antes mencionadas.

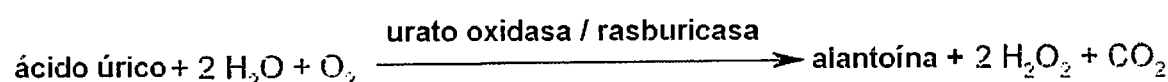
Rasburicasa es una enzima urato oxidasa recombinante, producida a partir de una cepa genéticamente modificada de *Saccharomyces cerevisiae*, clonada con un ADN procedente de una cepa de *Aspergillus flavus* (Oldfield V et al., Drugs (2006) 66 (4):529-545, Leplatois P. et al., Gene., 1992, 122, 139-145). Rasburicasa es una proteína tetramérica con subunidades idénticas de una masa molecular de aproximadamente 34 kDa cada una (Figura 1) - similar a la urato oxidasa nativa de *Aspergillus flavus* (Bayol A. et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 2002, 36, 21-31).



Esquema 1: Efectos de urato oxidasa, rasburicasa, alopurinol y oxipurinol (el metabolito activo de alopurinol) sobre el catabolismo de purina. $\ominus$ indica inhibición de xantina oxidasa por parte de alopurinol y oxipurinol; $\oplus$ indica metabolismo de ácido úrico por parte de rasburicasa o urato oxidasa

Debido a su modo de acción, en lugar del tratamiento con alopurinol, el uso de rasburicasa es ahora el tratamiento preferido en situaciones de niveles de ácido úrico en el plasma agudos y masivamente incrementados en el contexto de la prevención del síndrome de la lisis del tumor.

- 5 Una aparente desventaja del tratamiento con urato oxidasa es la generación de una cantidad estequiométricamente equivalente de peróxido de hidrógeno (Esquema 2), que está de acuerdo con el conocimiento actual visto como un problema, especialmente en relación con el uso pretendido de urato oxidasa en indicaciones cardiovasculares.



10

Esquema 2

15

H₂O₂, a pesar de no ser un radical por sí mismo, se puede convertir fácilmente en radicales hidroxilo mediante la reacción de Fenton. Diferentes especies de radicales oxígeno endógenamente generados se denominan especies de oxígeno activas (ROS – siglas en inglés) que comprenden también otros tipos tales como radicales hidroxilo o aniones superóxido que se convierten fácilmente. Las ROS pueden generarse mediante diferentes sistemas de enzimas celulares, por ejemplo mediante NADPH oxidasa. En el pasado se demostró que las ROS estaban implicadas en muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos. Numerosos estudios revelaron un papel perjudicial de las ROS con respecto a indicaciones cardiovasculares (Lo SK et al., Am. J. Physiol (1993) 264:L406-412; PMNs; Gasic AC et al., Circulation (1991) Nov; 84(5): 2154-2166; Bradley JR et al., Am. J. Pathol. (1995); 147(3): 627-641; Kevil CG et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. (2000) Jul; 279(1): C21-30; Zafari AM et al., Hypertension (1993) Sep; 32(3): 488-495; para una perspectiva, véase Cai H, Cardiovascular Research (2005) 68:26-36).

20

25

30

Se han llevado a cabo experimentos para someter a ensayo la urato oxidasa rasburicasa en combinación con ácido úrico en cuanto a sus efectos cardiacos adversos esperados causados por el peróxido de hidrógeno generado. Sorprendentemente, los experimentos han demostrado que la función del corazón no se ve significativamente afectada por altas concentraciones de rasburicasa sola o en combinación con altas concentraciones de ácido úrico. Además de ello, la combinación de rasburicasa y ácido úrico incluso mejoró la función del corazón y la cardiodinámica cuando la combinación está presente, antes y durante isquemia y reperfusión.

35

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de una urato oxidasa, de preferencia urato oxidasa recombinante, por ejemplo rasburicasa, para producir un medicamento para el

tratamiento o profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón causadas por sucesos isquémicos o de reperfusión, por ejemplo durante y después de cirugía cardíaca tal como CABG (bypass coronario arterial por injerto), PCI (intervención coronaria percutánea), trasplantes, post-infarto de miocardio y para el tratamiento o profilaxis de enfermedad arterial coronaria o fallo cardíaco, por ejemplo fallo cardíaco congestivo.

En otra realización, se prefiere un tratamiento adicional con un agente de barrido para H_2O_2 , por ejemplo vitaminas A, C o E, Trolox, proantocianidina oligómera, glutathion, L-N-acetilcisteína, ebselen, licopina, flavonoides, catequina y antociano, más preferiblemente ácido L-ascórbico.

Formulaciones farmacéuticas comprenden, como constituyente activo, una dosis eficaz de rasburicasa, además de soportes y adyuvantes habituales, farmacéuticamente no objetables y, opcionalmente, también uno o más de otros ingredientes farmacológicos activos, por ejemplo ácido ascórbico. Las formulaciones farmacéuticas contienen normalmente de 0,1 a 90% en peso de rasburicasa.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden producir de una manera conocida per se. Para este fin, los ingredientes activos y/o sus sales fisiológicamente compatibles, junto con uno o más soportes y/o adyuvantes farmacéuticos, sólidos o líquidos, se convierten en una forma de administración o forma de dosificación adecuada, que luego se puede utilizar como un medicamento en la medicina humana.

Se pueden administrar medicamentos que comprenden rasburicasa, por ejemplo por vía parenteral, intravenosa, rectal, nasal, por inhalación o por vía tópica, dependiendo la administración preferida del caso particular.

La persona experimentada en la técnica estará familiarizada, en base a su conocimiento experto, con los excipientes que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de disolventes, formadores de gel, bases para supositorios, excipientes para comprimidos y otros soportes de ingredientes activos, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saborizantes, conservantes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sustancias tampón o colorantes.

Para la administración por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos utilizados, si se desea con las sustancias habituales para este fin, tales como estabilizadores, emulsionantes o excipientes adicionales, se convierten en solución, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol y, adicionalmente, también soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o también una mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o sprays son soluciones, suspensiones, emulsiones o formas medicamentosas vesiculares y micelares de los ingredientes activos o sus sales fisiológicamente compatibles en agua o en un disolvente miscible con agua u oleoso, farmacéuticamente no objetable, o una mezcla de este tipo de disolventes. También adecuados para la administración en forma de aerosoles o sprays, por ejemplo para la administración por vía nasal, son polvos de los ingredientes activos o sus sales fisiológicamente compatibles. Si se requiere, todas las formulaciones pueden también comprender otros excipientes farmacéuticos tales como aditivos isotonicantes, tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y también un gas propulsor. Las formulaciones mencionadas pueden estar, adicionalmente, en forma de productos liofilizados.

La dosificación de rasburicasa a administrar de acuerdo con la invención depende del caso individual y, para una acción óptima, debería ajustarse a las circunstancias del caso individual como es habitual. Por ejemplo, depende, naturalmente, de la frecuencia de administración y de la potencia y duración de la acción de los compuestos utilizados en cada caso para el tratamiento o profilaxis, pero también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, y también del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del ser humano o animal a tratar, y de si se practica un tratamiento o profilaxis agudo o crónico.

La dosificación de rasburicasa puede variar, típicamente, dentro del intervalo de 1 mg a 1 g por día y por persona (de un peso corporal de aproximadamente 75 kg), de preferencia de 5 a 750 mg por día y persona, por ejemplo de 100 a 150 mg por día y persona. No obstante, también pueden ser apropiadas dosis mayores. La dosis diaria de los ingredientes activos puede administrarse toda de una vez o se puede dividir entre una pluralidad de, por ejemplo, 2, 3 ó 4 administraciones.

Parte experimental

Lista de abreviaturas

Asc.A	ácido ascórbico
kDa	Kilo Dalton
n	número de animales
P	presión
Rasb	rasburicasa
Reperf.	reperfusión
UA	ácido úrico

Ejemplos de preparaciones farmacéuticas

EJEMPLO A Solución acuosa para administración intravenosa

Para preparar 10 ml de solución que comprenden 50 µg de compuesto activo por ml, 0,5 mg de rasburicasa se disolvieron en 10 ml de solución isotónica de cloruro de sodio (al 0,9%).

5

Experimentos en corazones de rata aislados latentes

Como materiales biológicos para corazones aislados se utilizaron ratas Wistar machos, los cuales se adquirieron del Laboratory Animal Science and Welfare (LASW). La función del corazón (flujo y contractilidad coronaria) se investigó en el modelo de "Corazón Aislado Latente" tal como se ha descrito previamente (Itter G et al., Laboratory Animals (2005) 39; 178-193). Los corazones se perfundieron primeramente según el método de Langendorff con una solución de Krebs-Henseleit oxigenada (95% O₂, 5% CO₂) no circulante de las composiciones (mmol/L) siguientes: NaCl 113; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; MgSO₄ 1,6; NaHCO₃ 24,9; KH₂PO₄ 1,2; glucosa, 5,5; piruvato de Na, 2,0. Un catéter colocado en la arteria pulmonar drenaba el material perfundido efluente coronario que se recogió para la determinación del flujo coronario y mediciones venosas de P_{O₂}. Se introdujo una canula en la aurícula izquierda mediante una incisión de la aurícula izquierda. Después de un período de equilibrado de 15 minutos a una presión de perfusión fija de 60 mm de Hg, el corazón se conectó al modo de latencia a una presión de llenado fija de 11 mm de Hg. Se tomaron muestras del flujo coronario (CF) y señales de presión (dP/dt_{max}) a 500 Hz, y se promediaron cada 2 segundos.

Efectos sobre el flujo coronario y la contractilidad del corazón:

25

Altas concentraciones de rasburicasa se sometieron a ensayo en combinación con diferentes concentraciones de ácido úrico en corazones de rata aislados en funcionamiento en cuanto a sus posibles efectos cardíacos adversos causados por el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) generado.

30

La Tabla 1 muestra que concentraciones mayores que 100 µM de H₂O₂ reducían fuertemente el flujo coronario y la contractilidad.

Tabla 1: Efecto de incrementar las concentraciones de H₂O₂ sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata aislados; n = 4, *p<0,05 frente a valor basal

35

	Valor Basal	H ₂ O ₂ 10μM	H ₂ O ₂ 30μM	H ₂ O ₂ 100μM	H ₂ O ₂ 200μM	Tampón
CF (mL/min)	14,07±0,33	13,89±0,55	15,21±1	15,7±1,3	10,42 ±0,3*	14,43 ±0.96
dP/dt _{max} (mm de Hg/s)	4646 ± 173	4774 ± 185	4469 ±167	4573 ±268	1698 ± 69*	2493 ±192*

Concentraciones crecientes de rasburicasa (0,5, 1,5, 5, 15, 50 μg/mL) inducían solamente un ligero descenso (no significativo) en el flujo coronario y la contractilidad, que no se veía influenciado en presencia de ácido úrico (6 mg/L) (Tab. 2). Efectos similares se observaron cuando se perfundía una alta concentración de rasburicasa (50 μg/mL) con concentraciones mayores de ácido úrico (6-30 mg/L) (Tab. 3).

Tabla 2: Efecto de incrementar las concentraciones de rasburicasa con y sin ácido úrico (UA 6 mg/L) sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata aislados; n = 6-7/grupo

	Valor Basal	Rasb 0,5 μg/mL	Rasb 1,5 μg/mL	Rasb 5 μg/mL	Rasb 15 μg/mL	Rasb 50 μg/mL
CF (mL/min) sin UA	14,39 ±0,89	14,09±0,66	13,69±0,69	13,59±1,02	13,11±0,99	12,27±1,16
CF (mL/min) Con UA	15,86 ±0,79	15,7±0,7	15,4±0,74	15,05±0,68	14,62±0,76	13,3±0,81
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) sin UA	4397 ±259	4311 ± 260	4271 ± 341	4144 ± 267	4146 ± 316	3917±252
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) con UA	4534 ±158	4657 ± 215	4538 ± 234	4491 ± 291	4381 ± 292	4200±348

Tabla 3: Efecto de incrementar las concentraciones de ácido úrico y altas de rasburicasa (Rasb 50 µg/mL) sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata aislados; n = 4-5/grupo

	Valor Basal	Ácido Úrico 6 mg/L	Ácido Úrico 6 mg/L + alta concentraci ón de Rasb	Ácido Úrico 15 mg/L + alta concentraci ón de Rasb	Ácido Úrico 30 mg/L + alta concentraci ón de Rasb	Tampón
CF (mL/min) Control	12,86 ±1,56	12,86±1,47	13,23±1,61	12,27±1,54	13,34±1,56	13,47±1,32
CF (mL/min) Con UA	13,32 ±0,99	13,51±1,02	12,57±1	12,35±1,31	11,06±1,22	10,58±1,2
dP/dt_{max} (mm de Hg/s) Control	3550 ±447	3599 ± 524	3745 ± 531	3345 ± 570	3397 ± 455	4100±390
dP/dt_{max} (mm de Hg/s) con UA	3780 ±213	3367 ± 327	3821 ± 347	3982 ± 341	3610 ± 241	3671±252

5

Efectos sobre el flujo coronario y la contractilidad del corazón con isquemia global y reperfusión:

Una alta concentración de rasburicasa (50 µg/mL) en combinación con altas concentraciones de ácido úrico (15 ó 30 mg/L), mejoró de forma dependiente de la concentración la recuperación tras isquemia/reperfusión (Tab. 4, 5).

10

Tabla 4: Efecto de altas concentraciones de rasburicasa (Rasb 50 µg/mL) y ácido úrico (UA 15 mg/L) sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata aislados con isquemia global y reperfusión; n = 5/grupo *p<0,05 frente a control

15

	5 min antes de isquemia	1 min antes de isquemia	Isquemia Global	Reperf. 5 min después de isquemia	Reperf. 10 min después de isquemia	Reperf. 15 min después de isquemia
CF (mL/min) Control con UA	13,28 ±0,7	12,82 ±0,75	0,38 ±0,06	4,47±1,69	4,71±1,86	4,73±1,85
CF (mL/min) con UA + Rasb	14,55 ±0,7	14,59 ±0,75	0,38 ±0,01	9,76 ±2,4*	3,24±2,95	7,94±2,83
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) Control con UA	3600 ±250	3608 ±318	61 ± 1	1057 ± 496	1284 ± 667	1403±736
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) con UA + Rasb	4000 ±270	4074 ±277	61 ± 1	2987 ±687*	2056 ± 672	2110±774

Tabla 5: Efecto de altas concentraciones de rasburicasa (Rasb 50 µg/mL) y ácido úrico (UA 30 mg/L) sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata

5 aislados con isquemia global y perfusión; n = 5/grupo *p<0,05 frente a control

	5 min antes de isquemia	1 min antes de isquemia	Isquemia Global	Reperf. 5 min después de isquemia	Reperf. 10 min después de isquemia	Reperf. 15 min después de isquemia
CF (mL/min) Control con UA	13,33 ±0,7	13,11 ±0,88	0,31 ±0,02	3,34±1,38	9,16±1,29	9,25±0,63
CF (mL/min) con UA + Rasb	15,14 ±0,8	15,21 ±1,06	0,39 ±0,02	12,89 ±2,2*	12,9 ±1,35*	12,44 ±1,1*
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) Control con UA	4020 ±350	4017 ±437	59 ± 2	2224 ± 418	2898 ± 314	3192±273
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) con UA + Rasb	4090 ±339	4115 ±328	61 ± 3	3759 ±587*	3300 ± 75	3373±52

La adición de ácido ascórbico (1 mM) condujo a una normalización del flujo coronario y a una mejora adicional sobre la contractilidad tras isquemia/reperfusión (Tab. 6).

5

Tabla 6: Efecto de altas concentraciones de rasburicasa (Rasb 50 µg/mL), ácido úrico (UA 30 mg/L) y ácido ascórbico (Asc.A. 1 mM) sobre el flujo coronario (CF) y la contractilidad (dP/dt_{max}) en corazones de rata aislados con isquemia global y reperfusión; n = 6/grupo
*p<0,05 frente a control

10

	5 min antes de isquemia	1 min antes de isquemia	Isquemia Global	Reperf. 5 min después de isquemia	Reperf. 10 min después de isquemia	Reperf. 15 min después de isquemia
CF (mL/min) Control con UA + Rasb	13,84 ±0,88	13,32 ±0,52	0,21 ±0,02	12,85±2,78	14,87±0,59	13,48±0,57
CF (mL/min) con UA + Rasb +Asc.A.	14,34 ±0,98	14,23 ±1,1	0,35 ±0,02	15±1,68	13,91±1,7	12,64±1,6
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) Control con UA + Rasb	4813 ±300	4849 ±314	61 ± 2	2624 ± 625	3730 ± 156	4160±255
dP/dt _{max} (mm de Hg/s) Control con UA Rasb + Asc. A.	4574 ±312	4437 ±297	58 ± 2	3862 ±379*	3976 ± 268	4002±274

Tal como se muestra antes, la función del corazón no se vió significativamente afectada por las altas concentraciones de rasburicasa sola o en combinación con altas concentraciones de ácido úrico.

5. Sorprendentemente, el uso de rasburicasa en presencia de ácido úrico incluso mejoró la función del corazón cuando estaba presente antes y durante isquemia/reperfusión. En el escenario de cirugía cardíaca y fallo cardíaco, se asume que rasburicasa es adecuada y segura. En los experimentos de isquemia/reperfusión realizados por la solicitante rasburicasa mejoró incluso la cardiodinámica después de isquemia.

REIVINDICACIONES

1. El uso de urato oxidasa para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón provocados por sucesos
5 isquémicos o de reperfusión.
2. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fallo cardiaco.
- 10 3. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fallo cardiaco congestivo.
4. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del
15 corazón provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión durante y después de cirugía cardiaca.
5. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del
20 corazón provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión durante y después de injerto por bypass de arteria coronaria, intervención coronaria percutánea o trasplante.
6. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de infarto de miocardio .
25
7. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde la urato oxidasa es una urato oxidasa recombinante.
8. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde la urato oxidasa es
30 rasburicasa.
9. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, junto con un agente de barrido de H_2O_2 .
- 35 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de barrido de H_2O_2 es ácido ascórbico.

Resumen

USO DE URATO OXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DE TRASTORNOS
O SECUELAS INDIRECTAS DEL CORAZÓN CAUSADAS POR SUCESOS ISQUÉMICOS
O DE REPERFUSIÓN

La invención se refiere al uso de una urato oxidasa, de preferencia urato oxidasa recombinante, por ejemplo rasburicasa, para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón causados por sucesos isquémicos o de reperfusión, por ejemplo durante y después de cirugía cardíaca tal como CABG (bypass coronario arterial por injerto), PCI (intervención coronaria percutánea), trasplantes, post-infarto de miocardio y para el tratamiento o profilaxis de enfermedad arterial coronaria o fallo cardíaco, por ejemplo fallo cardíaco congestivo.

Figura 1:

	CH ₃ - CO-SerAla Val Lys Ala Ala Arg Tyr Gly Lys Asp Asn Val Arg Val	15
	Tyr Lys Val His Lys Asp Glu Lys Thr Gly Val Gln Thr Val Tyr	30
5	Glu Met Thr Val Cys Val Leu Leu GluGly Glu Ile Glu Thr Ser	45
	Tyr Thr Lys Ala Asp Asn Ser Val Ile Val Ala Thr AspSer Ile	60
	Lys Asn Thr Ile Tyr Ile Thr Ala Lys Gln Asn Pro Val Thr Pro	75
	Pro Glu Leu PheGly Ser Ile Leu Gly Thr His Phe Ile Glu Lys	90
	Tyr Asn His Ile His Ala Ala His Val Asn Ile Val Cys His Arg	105
10	Trp Thr Arg Met Asp Ile Asp Gly Lys ProHis Pro His Ser Phe	120
	Ile Arg Asp Ser Glu Glu Lys Arg Asn Val Gln Val Asp ValVal	135
	Glu Gly Lys Gly Ile Asp Ile Lys Ser Ser Leu Ser Gly Leu Thr	150
	Val Leu LysSer Thr Asn Ser Gln PheTrp Gly PheLeu Arg Asp	165
	Glu Tyr Thr Thr Leu Lys Glu Thr Trp Asp Arg Ile Leu Ser Thr	180
15	Asp Val Asp Ala Thr Trp Gln Trp Lys Asn PheSer Gly Leu Gln	195
	Glu Val Arg Ser His Val Pro Lys PheAsp Ala Thr Trp Ala Thr	210
	Ala Arg Glu Val Thr Leu Lys Thr PheAla Glu Asp Asn Ser Ala	225
	Ser Val Gln Ala Thr Met Tyr Lys Met Ala Glu Gln Ile Leu Ala	240
	Arg Gln Gln Leu Ile Glu Thr Val Glu Tyr Ser Leu Pro Asn Lys	255
20	His Tyr PheGlu Ile Asp Leu Ser Trp His Lys Gly Leu Gln Asn	270
	Thr Gly Lys Asn Ala Glu Val Phe Ala Pro Gln Ser Asp Pro Asn	285
	Gly Leu Ile Lys Cys Thr Val Gly Arg Ser Ser Leu Lys Ser Lys	300
	Leu	



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **WOLFGANG LINZ, MATTHIAS SCHAEFER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	07291072.2	05/09/2007	EP
	61/015.240	20/12/2007	US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **12/03/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **20/08/2008**

N° publicación: **WO 2009/030373 A1**

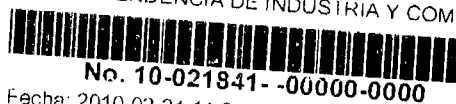
N° de solicitud **PCT/EP2008/006858**

(54) Título: **USO DE URATO OXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DE TRASTORNOS O SECUELAS INDIRECTAS DEL CORAZÓN CAUSADAS POR SUCESOS ISQUÉMICOS O DE REPERFUSIÓN**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad 31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 07291072.2 05/09/2007 EP 61/015.240 20/12/2007 US		(51) int. Cl.: (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) WOLFGANG LINZ MATTHIAS SCHAEFER (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20/03/2008 N° de solicitud PCT/EP2008/006658		(87) Publicación internacional Fecha: 12/03/2009 N° publicación: WO 2009/030373 A1	
(54) Título: USO DE URATO OXIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DE TRASTORNOS O SECUELAS INDIRECTAS DEL CORAZÓN CAUSADAS POR SUCESOS ISQUÉMICOS O DE REPERFUSIÓN			

Reivindicación(es):

1. El uso de urato oxidasa para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión.
2. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fallo cardíaco.
3. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fallo cardíaco congestivo.
4. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión durante y después de cirugía cardíaca.
5. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos o secuelas indirectas del corazón provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión durante y después de injerto por bypass de arteria coronaria, intervención coronaria percutánea o trasplante.
6. El uso de urato oxidasa de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de infarto de miocardio.
7. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde la urato oxidasa es una urato oxidasa recombinante.
8. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde la urato oxidasa es rasburicasa.
9. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, junto con un agente de barrido de H₂O₂.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de barrido de H₂O₂ es ácido ascórbico.



No. 10-021841- -00000-0000

Fecha: 2010-02-24 14:22:29

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NULVASCH

Lve: 378 FASENACIONALI

Folios: 43

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**LISTA DE CHEQUEO**
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

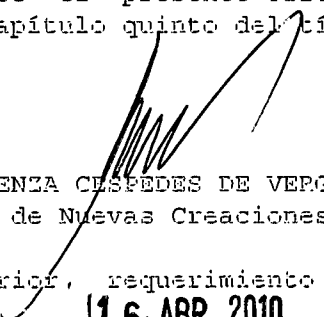
REFERENCIA	Radicación No.	10 21841
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/006858
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	005046

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16-ABR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5370000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5030070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia